

Dystrophie maculaire autosomique dominante de type Stargardt

Dr Bernard PUECH bpuech@nordnet.fr
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE France

MIM NUMBER 605512, 600110

Synonymes: Maladie de Stargardt dominante, Dystrophie maculaire *ELOVL4*, *ELOVL4*, dystrophie maculaire avec taches de type 3, dystrophy, macular dystrophy with flecks, type 3, Stargardt disease 3, STGD3,



Fig. 1 : Patient de 45 ans dont les premières manifestations de la maladie ont débutées à l'âge de 25 ans par une baisse d'acuité visuelle. A l'âge de 28 ans son acuité est encore de 10/10^{ème} à droite et 4/10^{ème} à gauche. A l'âge de 47ans, date du cliché ci-dessus, son acuité est de 1/20^{ème} OD et 1/10^{ème} OG. L'atrophie aréolaire est caractéristique des lésions évoluées de même que les lésions visibles autour de la macula. L'ERG a des réponses diminuées en photopique et normales en scotopique et l'EOG est normal. Mutation sur l'exon 6 : c.810C>A→p.Y270X

1 Généralités : Maculopathie de transmission autosomique dominante constituée d'une lésion atrophique fovéo-maculaire le plus souvent entourée d'une couronne de taches flavimaculées (Fig. 1).

Il est difficile d'estimer la fréquence de cette maladie. L'expressivité variable du gène (fig. 2) peut donner parfois l'impression que la maladie est récessive puisque l'on trouve cliniquement des cas isolés et des porteurs asymptomatiques. Le diagnostic n'est donc pas toujours fait. Nous avons dans une étude antérieure analysé et suivi pendant plus de 30 ans, 61 patients appartenant à 35 familles avec maladie de Stargardt récessive et dominante, parmi ces patients nous avons dépisté avec le temps deux familles dont 4 membres avec dystrophie maculaire de type autosomique dominante. Il apparaît donc pour cette série que la maladie ne représente que le dixième et peut être moins de l'ensemble des maladies de Stargardt.

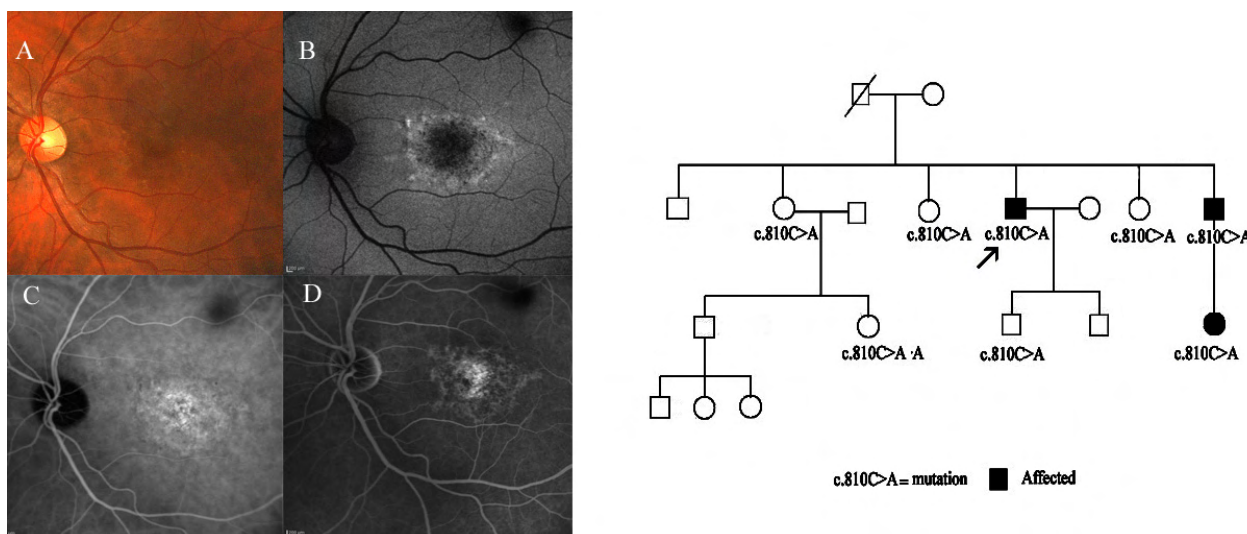


Fig. 2 : Homme de 60ans avec maculopathie suivie depuis l'âge de douze ans pour maladie de Stargardt. La vision est actuellement à 1/10^{ème} ODG. Les lésions évidentes en angiographie et en auto fluorescence sont beaucoup plus discrètes ophtalmoscopiquement, les taches flavimaculées sont également très peu apparentes et la macula est encore exempte d'atrophie aréolaire. Mutation délétion sur l'exon 6 c.810C>A \rightarrow p.Y270X. Il existe dans cette famille une expression variable de la maladie puisque sur les 8 membres qui présentent la mutation seuls 3 ont exprimé la dystrophie maculaire.

Deux équipes américaines ont pratiquement simultanément identifié le gène en 2001 (1, 7). C'est un gène assez court, composé de 6 exons, qui code un peptide de 314 acides aminés. La protéine issue de ce peptide est une protéine membranaire, qui contient trois domaines définissant la famille des « acides gras élongases » ainsi qu'une extrémité carboxyterminale contenant un signal supposé de rétention de la protéine dans le réticulum endoplasmique (5). L'hypothèse communément admise quant à la fonction de cette protéine est qu'il s'agit d'une enzyme impliquée dans la voie de synthèse d'acides gras essentiels et plus particulièrement de l'acide gras polyinsaturé le plus abondant des membranes rétiniennes des vertébrés : l'acide docosahexaénoïque (DHA). Dans la majorité des cas la mutation se situe au niveau de l'exon terminal 6 (5,6). Ces mutations ne sont pas toujours simples et on observe des mutations complexes constituées de deux délétions successives (3, 5) ou de doubles mutations non-sens ou faux sens ou même d'une mutation suivie d'une variation. L'expressivité variable est une des caractéristiques de la maladie mais cette variabilité peut être la conséquence d'une évolution plus ou moins longue (1, 2). Cette expression dépend de la mutation mais également d'autres facteurs ou/et probablement d'autres gènes. Zang et al ont constaté qu'un patient porteur d'une mutation dans *ELOVL4* et porteur hétérozygote d'un allèle muté *ABCA4* présentait un phénotype plus sévère que ses frères et sœurs qui n'avaient pas l'allèle *ABCA4* (8).

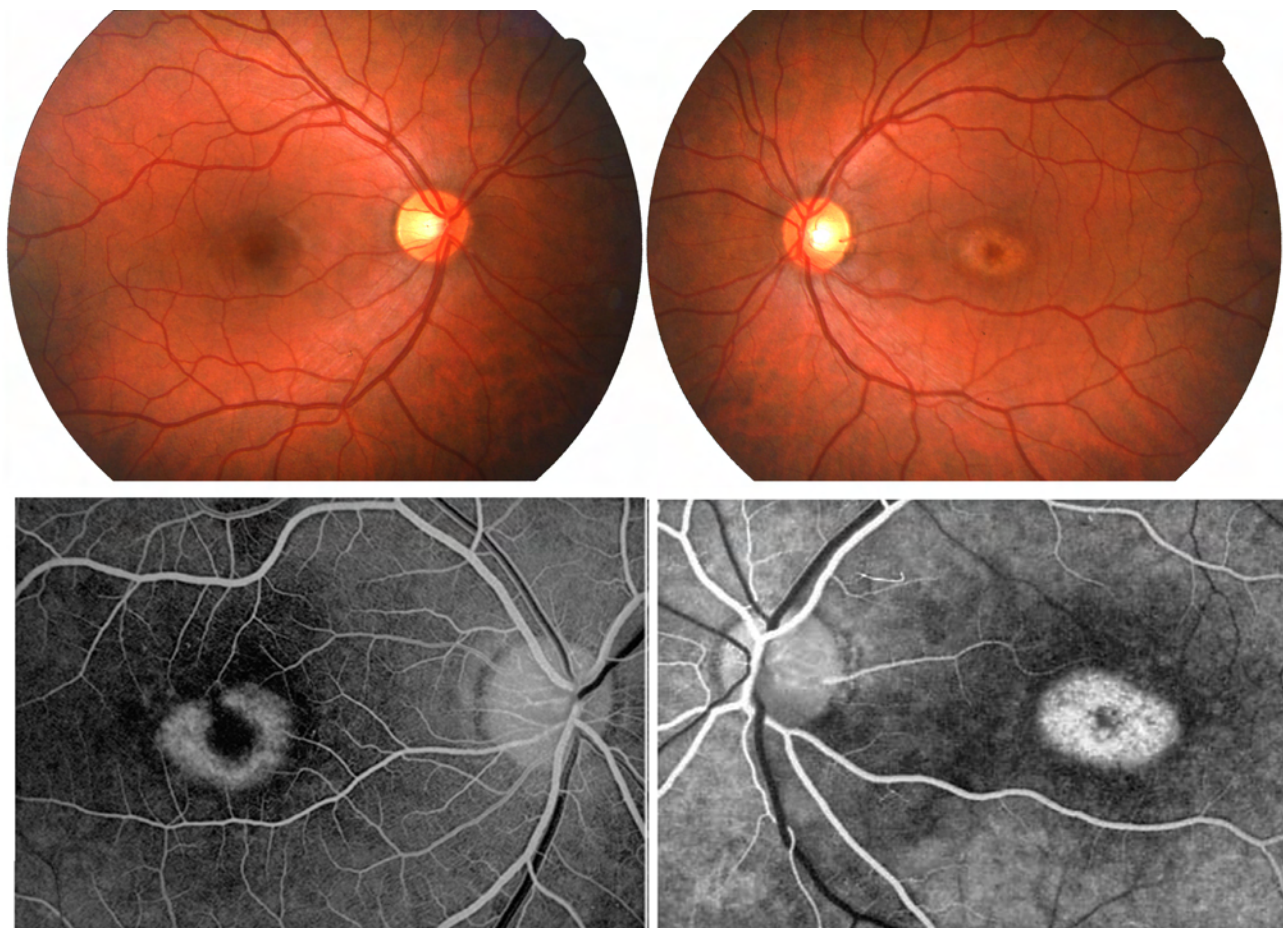


FIG. 3 : Patient de la figure 1 à l'âge de 28 ans. Aspect foncé de la macula droite et pas de silence choroïdien.

2 Diagnostic clinique :

L'affection débute de façon insidieuse au cours de la deuxième décennie, ce qui est assez tardif par rapport à la maladie de Stargardt juvénile récessive. Le seul signe d'appel est une baisse d'acuité visuelle alors que bien souvent au tout début de la maladie le fond d'œil est encore normal. Cette baisse d'acuité visuelle est responsable des examens qui mènent au diagnostic des cas isolés mais c'est l'examen systématique obligatoire des membres d'une famille où l'on a déjà dépisté un cas plus évident qui permet le diagnostic précoce des formes à minima. Il n'y a pas de photophobie, pas de métamorphopsies. Le fond d'œil semble peu ou pas modifié au tout début bien que la macula prenne un aspect un peu trop foncé et que le reflet fovéolaire disparaisse (Fig.3). Progressivement la lésion maculaire devient évidente avec l'apparition d'une dépigmentation fovéolaire puis d'une atrophie aréolaire aux bords nets de la taille d'un diamètre papillaire. Autour de la lésion centrale apparaît alors de petites taches flavimaculées. Ces taches restent en général périmaculaire mais dans certaines mutations elles peuvent s'étendre à l'ensemble du pôle postérieur. A noter qu'une pâleur du secteur temporal de la papille a été parfois décrite (2). Les examens complémentaires et la biologie moléculaire confirment la maculopathie de type Stargardt et l'implication du gène *ELOVL4*.

3 Examens complémentaires incontournables :

3.1. Autofluorescence

L'autofluorescence permet un diagnostic précoce alors que le fond d'œil peut sembler normal. La fovéola est le siège d'une plage d'hypofluorescence aux bords nets (Fig. 2, 4, 5) et le reste de la macula est un peu trop hyperfluorescent ce qui peut donner l'aspect d'un liseré hyperfluorescent sur les bords de l'atrophie fovéolaire. Mais il ne s'agit pas de l'anneau d'hyperfluorescence autour de la macula que l'on peut observer dans les dystrophies des cônes ou dans les dystrophies cône-bâtonnets. Les taches flavimaculées périmaculaires qui apparaissent le plus souvent secondairement ont le même aspect hyperfluorescent que dans la maladie de Stargardt récessive. Dans cette dernière, l'hypofluorescence fovéolaire est également présente mais il existe de petits points hyperfluorescents sur l'ensemble de la surface maculaire

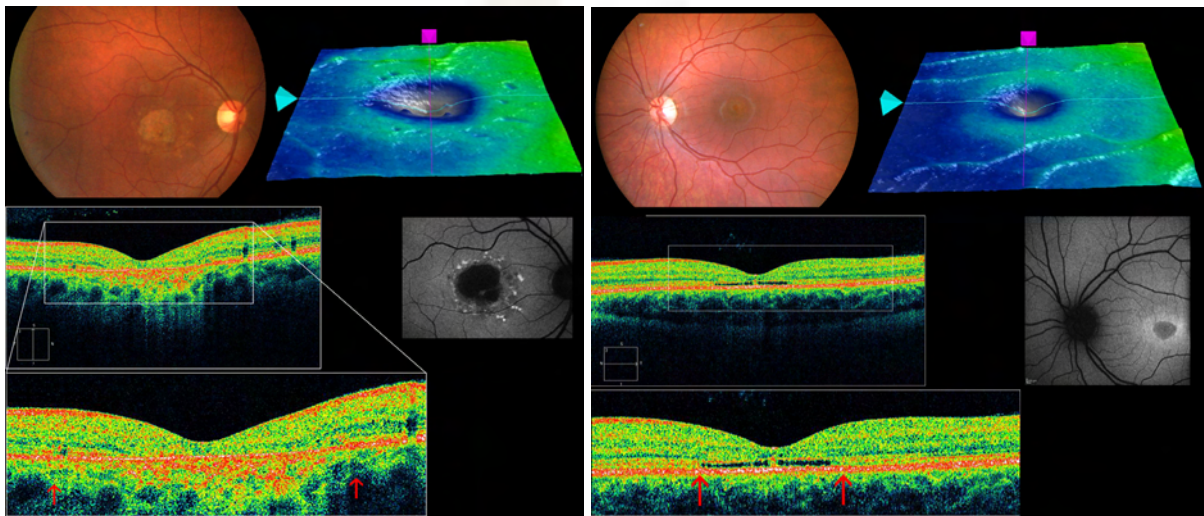
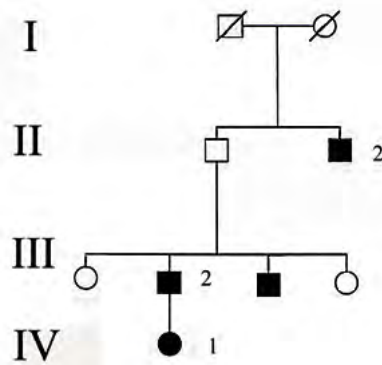


FIG.4 : A gauche patient III2 de la figure 1 à 45 ans à l'OCT diminution du clivus fovéolaire et disparition de la couche des cellules rétiniennes et de l'épithélium pigmenté en regard de l'atrophie aréolaire. A droite fille VI du patient de la figure 1 à 18 ans avec hypoautofluorescence maculaire centrale sur une macula hyperfluorescente et à l'OCT amincissement central de la couche nucléaire externe (couche des noyaux des cônes), densification de la membrane limitante externe disparition de la ligne Segment Int/Segment ext et densification de l'épithélium pigmentaire en regard d'une pseudo lacune rétinienne.

3.2. OCT spectral

La couche des cellules visuelles se désorganise de façon très nette au niveau de la lésion maculaire où l'on observe la perte de la ligne des photorécepteurs. Cette perte est un élément majeur au diagnostic de la maculopathie (Fig. 4 et 5). Il existe de plus une zone d'hypo réflectivité rétrofovéolaire qui donne parfois un aspect de pseudo lacune et la rétine en périfovéolaire présente un amincissement modéré (8).

3.3 Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie fluorescéinique n'est plus indiquée pour établir le diagnostic. L'aspect observé est identique à celui de la forme récessive mais il n'existe pas de silence choroïdien. Au début de l'affection on trouve une dépigmentation fovéolaire et un plus tard une atrophie chorioretinienne, de forme arrondie au fond de laquelle on peut observer les vaisseaux choroïdiens. Les taches flavimaculées du pourtour de l'atrophie maculaire sont parfaitement visibles (Fig. 2, 3 et 6).



Fig. 5: L'expression de la maladie peut être sous la dépendance d'autres facteurs ou d'autres gènes. Ici, il existe une modification du gène *ELOVL4* dite variation nucléotidique (exon 6-> c.814G>C (p.glu272Gln) qui donne une expression mineure du gène. L'association de cette variation avec un allèle complexe porteur de deux mutations du gène *ABCA4* n'est sans doute pas étrangère à cette expression.

3.4. Apport des examens fonctionnels

La vision chromatique est modifiée de façon discrète et d'axe bleu-jaune; cette altération devient plus évidente dans les formes évoluées. Le champ visuel s'altère de façon précoce il est le siège d'un scotome annulaire plus ou moins profond centré sur le point de fixation et large de 10 à 15 degrés. L'isoptère périphérique reste normal.

3.5. Apport de l'Electrophysiologie

L'électrorétinographie plein champ est soit entièrement normale soit légèrement altérée en photopique. L'ERG multifocal est altéré. L'EOG est normal, il n'est pas spécifique de l'affection (Fig. 6).

3.6. Biologie Moléculaire

La biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic et la transmission dominante de la maladie. Si ce dernier n'est pas confirmé et qu'il n'y a aucune mutation du gène *ELOVL4*, la recherche doit être poursuivie pour le gène *ABCA4* puis pour le gène *PRPH2*.

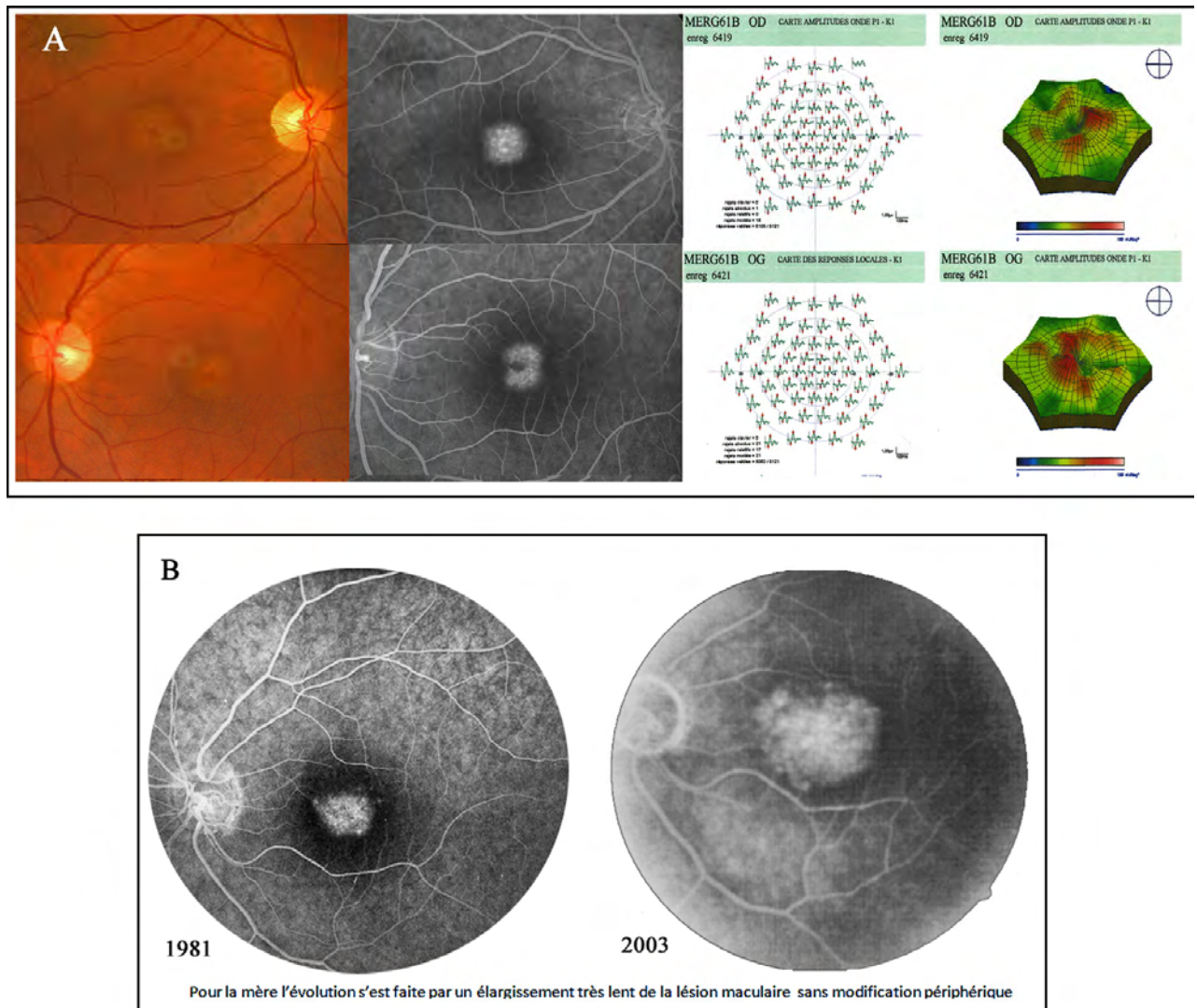


Fig. 6: A) Aspect du fond d'œil et aspect angiographique d'un patient de 33 ans avec mutation dans l'exon 6 du gène *ELOVL4* c.810C>A→p.Y270X et la variation c.895A>G. L'ERG multifocal montre l'effondrement du pic maculaire. B) Angiographie de la mère qui présente les mêmes mutations et qui a été dépistée avec la même lésion 30 ans plus tôt.

4. Evolution et pronostic visuel.

4.1. Il existe comme dans la maladie de Stargardt récessive une relation entre l'âge d'apparition et la gravité de la maladie. On distingue les formes post juvéniles et celles de l'adulte un peu plus tardives. Les formes tardives ont leur évolution plus lente et le pronostic moins sévère.

4.2. L'acuité visuelle chute dans les 5 à 10 premières années jusqu'à 1/20^{ème}, puis semble ne plus s'aggraver en même temps que l'atrophie aréolaire centrale semble ne plus s'élargir. Le scotome central de très petite taille, 5 à 10°, permet la plupart du temps une activité professionnelle prolongée.

4.3. Le stade ultime de la maladie correspond, comme dans la maladie de Stargardt récessive, à une atrophie aréolaire centrale de un à deux diamètres papillaires, dont les bords sont abrupts et dont l'aspect global rappelle assez bien les formes tardives de maladie de Stargardt autosomique récessive (Fig.8).

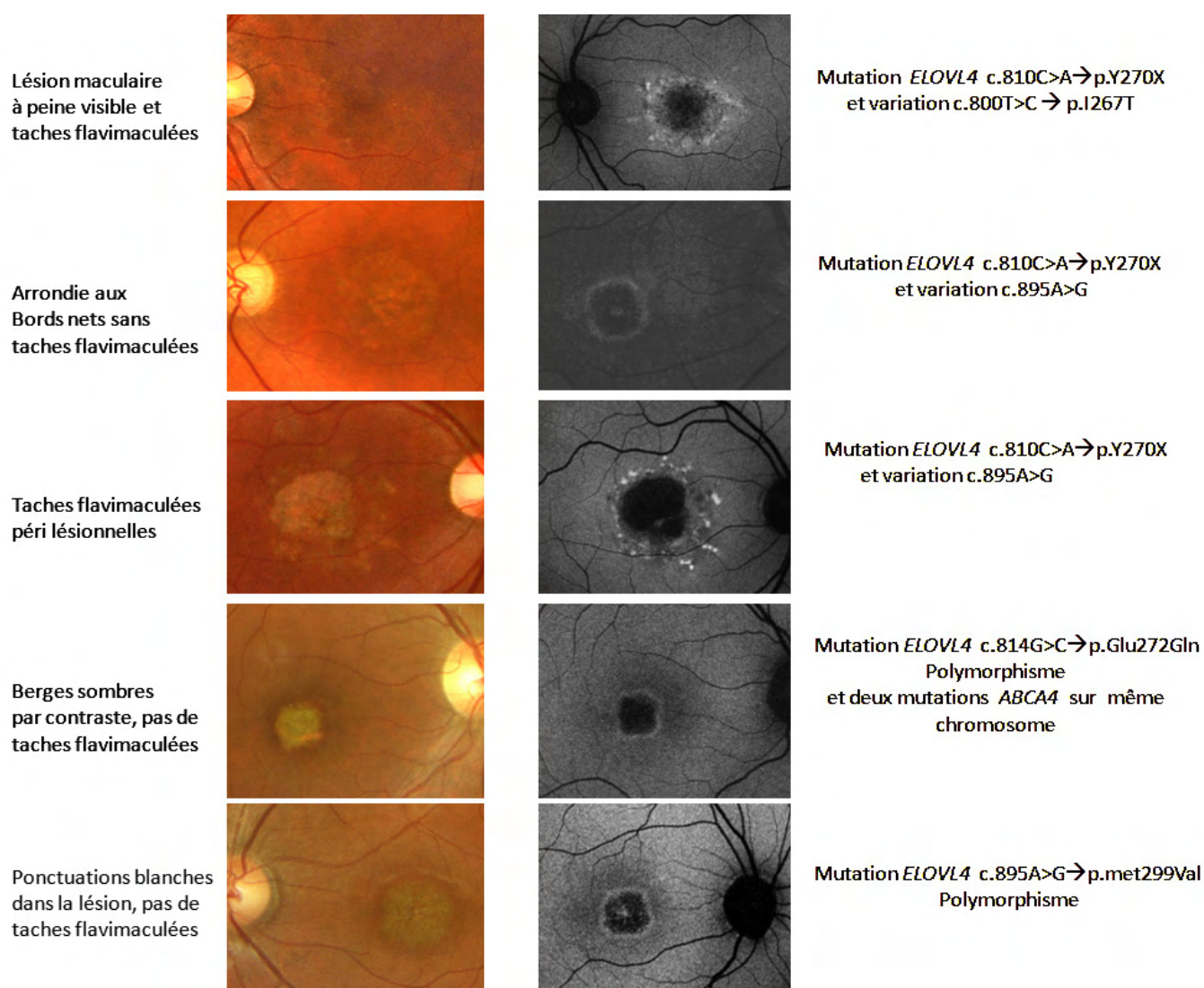


Fig.7 : Différents aspects de la lésion maculaire selon les mutations.

5. Formes atypiques

Aucune association clinique n'a été décrite. L'association d'une mutation *ELOVL4* avec une mutation du gène *ABCA4* a été décrite comme potentialisatrice de l'expression de la maladie elle est donc sous la dépendance d'autres facteurs ou d'autres gènes (8). Ce qui peut expliquer sa pénétrance incomplète et son expression variable (Fig. 2 , 5 et 7).

6. Les complications

L'affection apparaît moins sévère que la maladie de Stargardt récessive classique. Ses aspects cliniques, angiographiques et son mode évolutif se rapprochent des formes les plus tardives de la maladie de Stargardt récessive. L'hyperplasie de l'épithélium pigmentaire, la fibrose rétinienne, les complications fortuites néo vasculaires observées dans les formes sévères de la maladie de Stargardt n'ont pas été décrites.

7. Aspect thérapeutique

Il n'y a actuellement aucun de traitement spécifique. On peut éventuellement proposer une complémentation en acide docosahexaénoïque (DHA) mais l'expérimentation sur l'animal (souris transgéniques mutantes) ne modifie que peu la dégénérescence des photorécepteurs (4). Le conseil génétique doit être proposé en raison du risque de récurrence de la maladie.

8. Diagnostic positif et différentiel

8.1. Il ne faut pas se fier au cas isolé puisque la pénétrance n'est pas complète et que l'expressivité variable peut égarer le diagnostic vers une forme récessive. Le diagnostic positif se fait sur l'aspect ophtalmoscopique, l'OCT et l'autofluorescence. Il doit être conforté par la biologie moléculaire chaque fois qu'il y a doute.

8.2. Pour le diagnostic différentiel en dehors de la forme récessive pseudo dominante deux affections dominantes à taches flavimaculées doivent être envisagées. Les dystrophies maculaires réticulées, ou dystrophies en pattern, localisées du pôle postérieur secondaires à des mutations du gène *PRPH2* donnant parfois une atrophie aréolaire centrale et le fundus flavimaculatus-like également secondaire à des mutations dans le gène *PRPH2*.

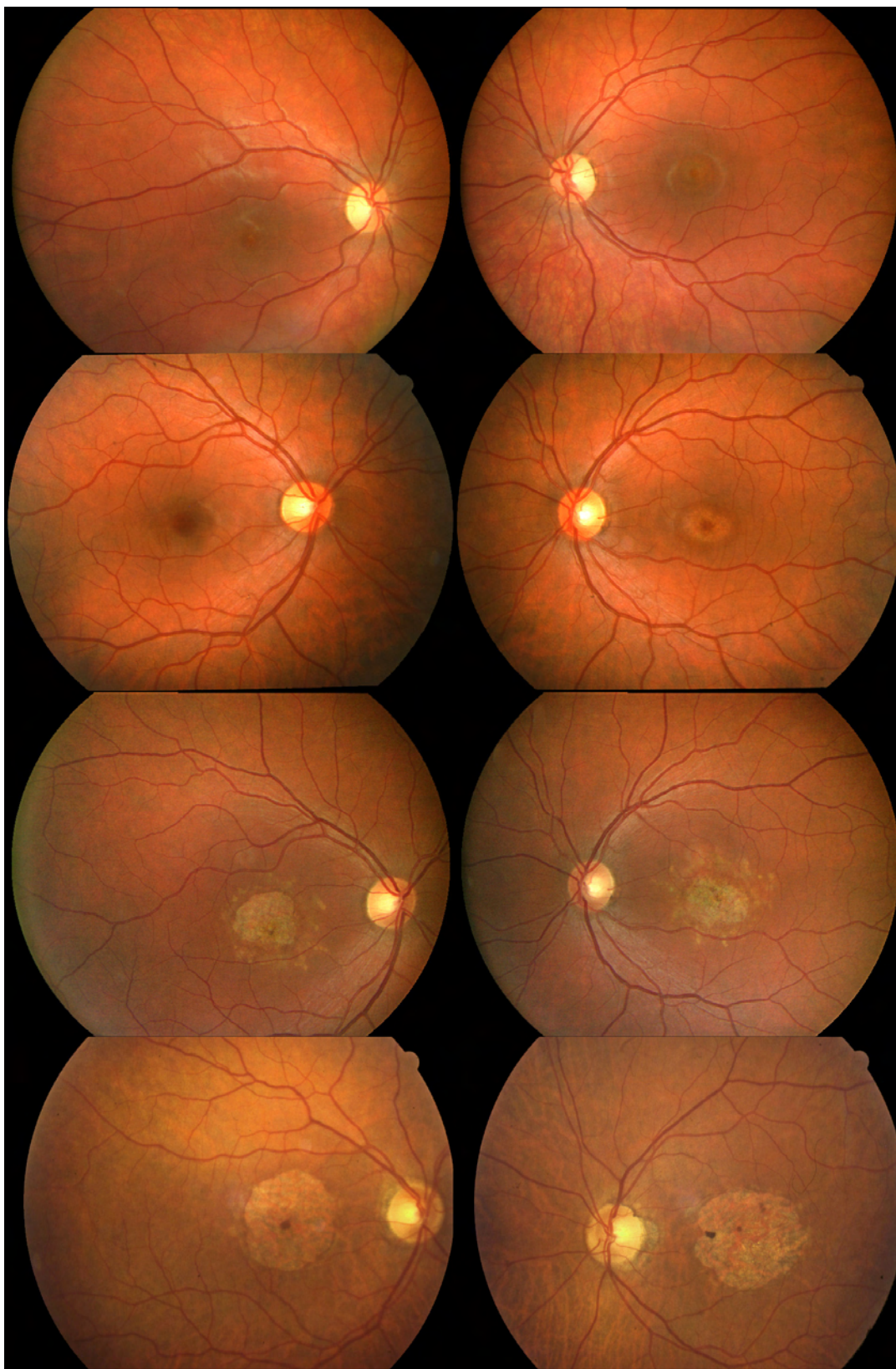


Fig.8 : Modification progressive en fonction du temps de la maculopathie (famille de la fig. 4).

9 Ce qu'il faut retenir pour la dystrophie maculaire autosomique dominante de type Stargardt :

- La maladie est, contrairement à la maladie de Stargardt, de transmission dominante.
- Sa pénétrance n'est pas totale et son expressivité variable peut être sous la dépendance d'autres gènes.
- Très peu de mutations ont été décrites sur le gène responsable *ELOVL4* et pratiquement toutes se situent sur l'exon 6 du gène.
- Son apparition se fait dans la deuxième ou troisième décennie.
- En autofluorescence, la macula est hyperfluorescente avec en son centre une plage fovéolaire hypofluorescente.
- La dyschromatopsie est acquise et peu marquée et d'axe bleu-jaune.
- L'ERG plein champ est normal de même que l'EOG.
- Il n'y a actuellement aucun traitement. La rééducation basse vision doit être proposée.

10 Bibliographie:

- 1) Bernstein, P. S.; Tammur, J.; Singh, N.; Hutchinson, A.; Dixon, M.; Pappas, C. M.; Zabriskie, N. A.; Zhang, K.; Petrukhin, K.; Leppert, M.; Allikmets, R. : Diverse macular dystrophy phenotype caused by a novel complex mutation in the *ELOVL4* gene. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 42: 3331-3336, 2001.
- 2) Donoso, L. A.; Frost, A. T.; Stone, E. M.; Weleber, R. G.; MacDonald, I. M.; Hageman, G. S.; Cibis, G. W.; Ritter, R., III; Edwards, A. O. : Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy: founder effect and reassessment of genetic heterogeneity. *Arch. Ophthalm.* 119: 564-570, 2001.
- 3) Maugeri, A.; Meire, F.; Hoyng, C. B.; Vink, C.; Van Regemorter, N.; Karan, G.; Yang, Z.; Cremers, F. P. M.; Zhang, K. : A novel mutation in the *ELOVL4* gene causes autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 45: 4263-4267, 2004.
- 4) Souied, E.; Benlian, P. ; Leveziel, N. ; Gawrilow, P. ; Letien, V. ; Querues, G. ; Voigt, M. ; Kaplan, J. ; Coscas, G. ; Soubrane G. ; Supplémentation en DHA pour les patients atteints de forme tardive de maladie de Stargardt Journal Français d'Ophtalmologie, Volume 28, Supplément 1, March 2005, Pages 222-223.
- 5) Vasireddy, V.; Wong, P.; Ayyagari, R. Genetics and molecular pathology of Stargardt-like macular degeneration. Progress in Retinal and Eye Research, In Press, Corrected Proof, Available online 21 January 2010
- 6) Vasireddy, V.; Jablonski, M.-M.; Khan N.-W.; Wang, X.-F.; Sahu, P.; Sparrow, J.-R.; Ayyagari, R. *ELOVL4* 5-bp deletion knock-in mouse model for Stargardt-like macular degeneration demonstrates accumulation of *ELOVL4* and lipofuscin. *Experimental Eye Research*, Volume 89, Issue 6, December 2009, Pages 905-912
- 7) Zhang, K.; Kniazeva, M.; Han, M.; Li, W.; Yu, Z.; Yang, Z.; Li, Y.; Metzker, M. L.; Allikmets, R.; Zack, D. J.; Kakuk, L. E.; Lagali, P. S.; Wong, P. W.; MacDonald, I. M.; Sieving, P. A.; Figueroa, D. J.; Austin, C. P.; Gould, R. J.; Ayyagari, R.; Petrukhin, K. : A 5-bp deletion in *ELOVL4* is associated with two related forms of autosomal dominant macular dystrophy. *Nature Genet.* 27: 89-93, 2001.
- 8) Zhang K, Kniazeva M, Hutchinson A, Han M, Dean M, Allikmets R: The ABCR gene in recessive and dominant Stargardt diseases: a genetic pathway in macular degeneration. *Genomics* 1999 Sep 1;60(2):234-7.